

烟枪?

吸烟史的表现遗传标记

表观遗传变化与疾病进程以及与毒性物质、营养因素和生活方式相关的特定环境暴露有关。我们揭示的有关表观遗传学的知识可以为更好地了解疾病进程以及它们如何被环境因素修饰提供框架；最终，研究人员可以识别生物标记物，以实现疾病的早发现 and 早治疗。在本期EHP [122(2):A56 (2014)] 上刊登的一项新研究表明，根据以往暴露遗留在特定基因上的表观遗传足迹，它们可以被检测到并且甚至可能被量化。

研究集中在吸烟和*F2RL3*基因的甲基化上，该基因参与血小板的活化以及潜在的某些心血管功能。表观遗传变化表现为那些附着在影响其表达的基因上的分子标记；在甲基化作用中，这些标记为甲基。环境暴露以及暴露的时机会影响DNA甲基化的程度以及相关结果。

在此前的一项研究中几位研究小组成员发现，与非吸烟者相比，吸烟者的*F2RL3*基因呈低甲基化（或甲基化强度较低）。在随后的一项研究中，他们确认了*F2RL3*低甲基化与患有稳定性冠心病的个体的死亡率上升间的关联。

本研究包含了3588名年龄为50至75岁的参与者的数据，这些数据通过一项针对德国西南部老年成年人的队列研究（ESTHER）采集。在2000年至2001年登记时，研究参与者完成了一份详细的问卷，内容涵盖社会人口和生活方式特征、病史以及吸烟情况。病史和自报用来确定那些患有诸如糖尿病、高血压和心血管等疾病的个人。参与者还提供了血样，通过分析确定甲基化模式。

调查人员将重点放在吸烟行为上，比较了1136名曾吸烟者，654名现吸烟者以及1701名从不吸烟者。针对吸烟者，研究人员联系首次吸烟年龄、烟龄（持续时间）、累积盒·年（剂量）以及目前吸烟量（程度）或已戒烟时间，检验了他们的*F2RL3*甲基化情况。

所有分析结果都高度一致，不仅表明*F2RL3*低甲基化与吸烟之间的关联，而且最重要的是，确定了与累积吸烟量之间存在高度一致的剂量-反应关系。尤其是，目前的吸烟强度和烟龄与甲基化程度存在负关联。首次吸烟低龄也与甲基化强度较轻有关。此外，研究人员发现甲基化随着戒烟后时间的推移而增强，在20至25年后回归到非吸烟水平。

研究合著者、位于海德堡的德国癌症研究中心的教授Hermann Brenner表示，“我们新研究的规模远大于初始研究，而且覆盖吸烟暴露的范围也广很多。这使得我们对关联的分析更为详尽，不仅仅针对目前的吸烟情况，而且也涵盖以往的吸烟情况。”

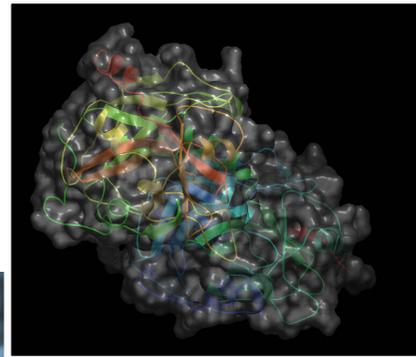
尽管可以通过一个案例将*F2RL3*基因与吸烟相关疾病关

联起来，但是研究人员仍提醒，他们做出的临床关联性结论还需进一步研究。此外，甲基化仅在一个时间点上进行了分析，没有对时间推移发生的变化进行分析。未测量的因素可能也已影响结果。

哈佛大学公共卫生学院环境表观遗传学副教授Andrea Baccarelli认为，尽管如此，该研究仍体现了流行病学研究中的一大重要进步。他说，“*F2RL3*低甲基化与暴露持续时间和强度有关这一发现很有意义。”

目前测量暴露的方法依靠自报和生物标本中的生物标记物水平。前者可能产生偏倚，而后者无法反映吸烟的持续时间，更不用说累积剂量中反映的长期吸烟史，而Baccarelli认为这是预测吸烟导致的疾病中最相关的因素。他说，“在*F2RL3*甲基化中，我们潜在拥有一个能检测出人们在其一生中吸烟数量和时长的生物标记物。”

在更大范围内，这种方法可以应用到其他基因，可能的话还能应用到其他类型的暴露中去。Baccarelli表示，“这项研究很重要，因为它可以创立一个典范——我们遭遇到的暴露会在我们的表观基因组中留下记录，而且这一记录可以通过一项简单的DNA甲基化分析获取。”这一信息将特别有助于描述暴露



F2RL3 甲基化 (插图) 能够提供非常精准的吸烟史量度。

Smoke: © maksdezman/iStock; gene structure: © Mike Hartshorn

特征，而它的量化甚至较之吸烟的量化更难。

然而，首先要进一步证实目前的研究结论。Brenner指出，这项工作已在进行中，而*F2RL3*甲基化与各种疾病终点间的关联也正在研究，以识别由于吸烟发生表观遗传修饰的其他基因。

Julia R. Barrett, 硕士, 生命科学编辑 (ELS), 居住在威斯康星州麦迪逊市的科学作家和编辑, 自1996年起为EHP撰稿。她是国

家科学作家协会 (National Association of Science Writers) 会员和生命科学编辑委员会 (Board of Editors in the Life Sciences) 的成员。

译自EHP 122(2): A56 (2014)

翻译: 徐瑾真

*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.122-A56>

吸烟与表观基因改变

吸烟是全世界各地早亡和疾病的首要原因, 但是要搞清楚它是如何导致癌症和其他疾病则被证明更具挑战性。近期几项研究已经揭示了一种可能答案: 吸烟会修饰表观基因, 改变基因的甲基化模式, 转而又可以改变基因的表达。在本期EHP [122(7):A194(2014)]中, 美国国立环境卫生科学研究所 (NIEHS) 的一组研究人员不仅确证了此前报道的若干CpG位点与吸烟的关联性, 而且还识别出新的位点。

CpG位点是由单个磷酸隔开的胞嘧啶与鸟嘌呤核苷酸盐, 位于基因启动子区域内。在过去的几年中, 全表观基因组关联研究已经表明吸烟会改变整个人类基因组中若干CpG基点的甲基化模式。

督导此项研究的NIEHS分子和遗传流行病学部负责人Jack Taylor表示, “当一个细胞分裂时, 子细胞会复制原始细胞所具有的甲基化标记, 而且即使主DNA序列不被改变, 这也会继续影响某一基因是否被转录。” Taylor指出, 如果环境暴露会改变DNA的表观遗传信息, 这转而又会影响哪些基因会被转录并且影响疾病风险, “这可是大事了。”

在此篇论文中, 作者们采用从NIEHS姐妹研究中收集的数据, 将DNA甲基化与吸烟历史进行了比较。这一里程碑式的项目包括5万多名妇女组成的队列, 这些参与者的姐妹此前被诊断患有乳腺癌。

研究证实了10个先前确认的CpG位点的吸烟关联性。其中两个特别让人感兴趣的CpG位点位于*AHRR*和*CPOX*基因上。*AHRR*是一种肿瘤抑制因子, 它能排除多环芳烃毒素并调节二恶英的代谢, 而*CPOX*基因则参与血红素 (血红蛋白的组成部分) 的合成。已知吸烟会增加血红素的合成, 而且作者们推论吸烟可能会导致这一基因表达的增加以及甲基化的改变。

“Taylor的文章为支持先前已确认标记的一系列证据提供了很好的补充, 并确认了两个可能具有重要生物学意义的新基因位点,” 伦敦帝国理工学院表观基因室临床研究员Natalie Shenker表示。“这两个位点也在我们的热门清单上, 但是还没有达到我们统计学分析中严格的统计学意义界值。”



全表观基因组关联研究正锁定一些 CpG 位点, 这些位点的甲基化模式似乎应吸烟而发生了改变。© ArtBitz/Shutterstock

该项研究发现, 从现吸烟者到曾吸烟者到从不吸烟者, 所有12个确认的CpG位点均表现出甲基化改变日益增多的一致趋势, 这表明甲基化模式在一个人戒烟后可能会自我恢复到一定程度。它也提供进一步证据表明, DNA甲基化模式可以作为吸烟的长期精确生物标记物。

Wendee Nicole, 于2013年被授予首届Mongabay环境报道奖 (Mongabay Prize for Environmental Reporting)。她为《发现》(Discover)、《科学美国人》(Scientific American)、《国家野生动物》(National Wildlife) 以及其他杂志撰稿。

译自EHP 122(7):A194 (2014)

翻译: 徐瑾真

*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.122-A194>